

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20210226

· 论 著 ·

## 预灌封盐酸利多卡因注射剂质量检测方法及稳定性研究

王丹<sup>1,2</sup>, 邱金威<sup>1</sup>, 张昌浩<sup>2</sup>, 高翔<sup>1\*</sup>, 郑爱萍<sup>1</sup>, 高静<sup>1\*</sup>

1. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850
2. 延边大学药学院院长白山天然药物研究教育部重点实验室, 延吉 133002

**[摘要]** **目的** 建立预灌封盐酸利多卡因注射剂中药物含量和有关物质的 HPLC 测定方法, 进行方法学验证, 并以所建方法考察预灌封盐酸利多卡因注射液的稳定性。**方法** 参考 2020 版《中华人民共和国药典》, 药物含量及有关物质测定均采用 HPLC。药物含量测定采用 Agilent Eclipse XDB-C<sub>18</sub> 色谱柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-PBS (60 : 40, 体积比), 流速为 1 mL/min, 进样量为 20 μL, 检测波长为 254 nm。药物有关物质测定除流动相乙腈-PBS (50 : 50, 体积比)、检测波长为 230 nm 不同以外, 其他色谱条件与药物含量的测定方法一致。利用上述方法测定自制预灌封盐酸利多卡因注射剂中药物含量和有关物质, 进行稳定性研究。**结果** 含量测定方法在 80.00~300.00 μg/mL 范围内线性关系良好 ( $y=0.034 3x+0.162 7$ ,  $r=0.999 9$ ), 平均回收率为 101.38% (相对标准偏差为 0.39%,  $n=9$ )。杂质 2,6-二甲基苯胺与盐酸利多卡因可良好分离, 分离度>1.5, 空白辅料不干扰测定, 稳定性良好。**结论** 建立的方法可用于预灌封盐酸利多卡因注射剂的含量及有关物质测定, 方法简便、准确、灵敏度高、专属性强, 为预灌封盐酸利多卡因注射剂的质量研究提供了定量分析方法, 且不同稳定性试验条件下制剂质量稳定可靠。

**[关键词]** 盐酸利多卡因; 预灌封注射剂; 高效液相色谱法; 含量; 稳定性

**[中图分类号]** R 971.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2023)03-0325-05

### Quality detection method and stability study of a prefilled syringe lidocaine hydrochloride injection

WANG Dan<sup>1,2</sup>, DI Jin-wei<sup>1</sup>, ZHANG Chang-hao<sup>2</sup>, GAO Xiang<sup>1\*</sup>, ZHENG Ai-ping<sup>1</sup>, GAO Jing<sup>1\*</sup>

1. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, China
2. College of Pharmacy, Key Laboratory of Natural Medicines of the Changbai Mountain of Ministry of Education, Yanbian University, Yanji 133002, Jilin, China

**[Abstract]** **Objective** To establish and verify a high-performance liquid chromatography (HPLC) method for determining the content and related substances of a prefilled syringe lidocaine hydrochloride injection, and to carry out the stability study with this method. **Methods** Referring to the 2020 Chinese Pharmacopoeia, HPLC method was used to determine the drug content and related substances. The content of the drug was determined by Agilent Eclipse XDB-C<sub>18</sub> column (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), the mobile phase was acetonitrile phosphate buffer (60 : 40, volume ratio), the flow rate was 1.0 mL/min, the injection volume was 20 μL, and the detection wavelength was 254 nm. For the determination of drug-related substances, the chromatographic conditions were consistent with the determination of drug content, except that the mobile phase was acetonitrile-phosphate buffered saline (50 : 50, volume ratio) and the detection wavelength was 230 nm. With the above HPLC method, the drug content and related substances in the prefilled syringe lidocaine hydrochloride injection were determined, and the injection stability was also studied. **Results** The linearity of the method was good in the range of 80.00-300.00 μg/mL ( $y=0.034 3x+0.162 7$ ,  $r=0.999 9$ ), with a mean recovery of 101.38% (relative standard deviation=0.39%,  $n=9$ ). 2,6-dimethylaniline, the related substances of lidocaine hydrochloride, could be well separated from lidocaine hydrochloride during the chromatographic separation. The resolution was greater than 1.5. The blank excipients did not interfere with the determination, and the stability was good. **Conclusion** The established method can be used for

**[收稿日期]** 2021-03-09 **[接受日期]** 2022-01-06

**[基金项目]** 国家重大新药创制专项(2018ZX09J18107-003)。Supported by National Major Drug Development Project (2018ZX09J18107-003).

**[作者简介]** 王丹, 硕士。E-mail: wdgs223@163.com

\*通信作者 (Corresponding authors). Tel: 010-66874665, E-mail: gaoxiang609@163.com; Tel: 010-66874665, E-mail: gjsmmu@126.com

the determination of the content and related substances of the prefilled syringe lidocaine hydrochloride injection. It is simple, accurate, sensitive and specific, and provides a quantitative analysis method for the quality study of the prefilled syringe lidocaine hydrochloride injection. The preparation quality is stable and reliable under different conditions.

[Key words] lidocaine hydrochloride; pre-filled syringe; high-performance liquid chromatography; content; stability

[Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(3): 325-329]

预灌封注射器 (prefilled syringe, PFS) 近年来逐渐获得发展应用, 它不属于医疗器械, 而是药品包装系统的组成部分, 同时具有储存药品和普通注射 2 种作用<sup>[1-4]</sup>。预灌封注射器具有免清洗、免消毒、免灌装等优点, 以其取代一次性使用的无菌塑料注射器和玻璃注射器是医药发展的一个趋势<sup>[5]</sup>。

盐酸利多卡因属于酰胺类局部麻醉药, 主要用于浸润麻醉、硬膜外麻醉、表面麻醉 (包括在胸腔镜检查或腹腔手术时的黏膜麻醉) 及神经传导阻滞<sup>[6-9]</sup>。盐酸利多卡因已上市制剂多为注射剂及凝胶<sup>[10-13]</sup>, 其中注射剂采用安瓿包装, 仅能由专业人员给药, 但当该药用于野外突发情况下的急救用麻醉, 如军队执行作战、训练、救灾及安保等任务时<sup>[14]</sup>, 缺少专业人员, 如能实现自助给药就尤为重要。由于避免了从安瓿中抽取、排气等操作及安瓿携带时易碎的风险<sup>[15]</sup>, 预灌封盐酸利多卡因注射剂在自助给药的便捷和易用中显示出了优势。

为了满足预灌封盐酸利多卡因注射剂的质量研究需要, 本研究参考相关技术指导原则及 2020 版《中华人民共和国药典》, 建立了盐酸利多卡因预灌封注射剂的含量及有关物质测定方法, 并进行了方法学验证, 为该制剂质量控制提供了方法学依据。

## 1 仪器和材料

Ultimate3000 型高效液相色谱仪, 美国 Thermo 公司产品; Agilent 1200 型高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司产品; BT-25S 型电子天平, 德国 Sartorius 公司产品; 9140A 型电热恒温鼓风干燥箱, 上海一恒科学仪器有限公司产品; F-33 pH/mV/°C 酸度计, 北京屹源电子仪器科技公司产品; SMC30D 渗透压摩尔浓度测定仪, 天津天河医疗仪器有限公司产品。

盐酸利多卡因原料药 (批号: 339100-20190001, 纯度 $\geq 99.2\%$ ), 山东威智医疗有限公司产品; 盐酸利多卡因对照品、2,6-二甲基苯胺, 中国食品药品检定研究院提供; 氯化钠 (批号: 0118070), 天津海光药业股份有限公司产品; 预灌封注射器, 山东威智医疗有限公司产品; 盐酸利

多卡因预灌封注射剂 (批号: 20200627, 规格为 5 mL : 100 mg), 自制。

乙腈 (色谱纯), 美国 Fisher 公司产品; 水为超纯水; 灭菌注射用水, 石家庄四药有限公司产品; 磷酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠均为分析纯, 国药集团化学试剂有限公司产品。

## 2 方法和结果

2.1 色谱条件 含量测定: Agilent Eclipse XDB-C<sub>18</sub> 色谱柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m); 流动相为乙腈-PBS (取 1 mol/L 磷酸二氢钠溶液 1.3 mL 与 0.5 mol/L 磷酸氢二钠溶液 32.5 mL, 用水稀释至 1 000 mL, pH 8.0) (60 : 40, 体积比); 流速为 1.0 mL/min; 检测波长为 254 nm; 进样量为 20  $\mu$ L。

有关物质测定: Agilent Eclipse XDB-C<sub>18</sub> 色谱柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m); 流动相为乙腈-PBS (取 1 mol/L 磷酸二氢钠溶液 1.3 mL 与 0.5 mol/L 磷酸氢二钠溶液 32.5 mL, 用水稀释至 1 000 mL, pH 8.0) (50 : 50, 体积比); 流速为 1.0 mL/min; 检测波长为 230 nm; 进样量为 20  $\mu$ L。

### 2.2 溶液配制

2.2.1 含量测定 对照品溶液: 精密称取盐酸利多卡因对照品适量, 置 25 mL 量瓶中, 以流动相溶解并稀释制成浓度为 2 mg/mL 的盐酸利多卡因对照品储备液。精密量取上述储备液 1 mL 置 10 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 以 0.45  $\mu$ m 微孔滤膜过滤, 取续滤液, 即得浓度约为 200  $\mu$ g/mL 的对照品溶液。

供试品溶液: 精密移取自制盐酸利多卡因预灌封注射剂 1 mL, 置于 100 mL 量瓶中, 以流动相稀释至刻度, 摇匀, 以 0.45  $\mu$ m 微孔滤膜过滤, 取续滤液作为供试品溶液, 浓度约为 200  $\mu$ g/mL。

2.2.2 有关物质测定 精密移取自制盐酸利多卡因预灌封注射剂 1 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 以流动相稀释至刻度, 摇匀, 以 0.45  $\mu$ m 微孔滤膜过滤, 取续滤液作为供试品溶液, 即得主药浓度为 2 mg/mL 的供试品溶液。精密移取供试品溶液 1 mL, 置于 100 mL 量瓶内, 以流动相稀释至刻度, 摇匀, 以

0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤, 取续滤液作为 1% 对照溶液。取注射用水适量, 加入 0.5% 氯化钠充分溶解, 混合均匀, 作为盐酸利多卡因空白辅料溶液。

2,6-二甲基苯胺溶液: 精密称取适量 2,6-二甲基苯胺, 置 100 mL 量瓶内, 以流动相溶解并稀释制成浓度为 0.08 mg/mL 的 2,6-二甲基苯胺储备液; 精密移取 2,6-二甲基苯胺储备液 1 mL, 置于 100 mL 量瓶内, 以流动相溶解并稀释制成浓度为 0.8  $\mu\text{g/mL}$  的溶液。

系统适用性溶液: 分别精密量取盐酸利多卡因对照品储备液及 2,6-二甲基苯胺储备液 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 以流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为系统适用性溶液。

### 2.3 含量测定方法学验证

2.3.1 系统适用性 将系统适用性溶液连续进样, 按照 2.1 节色谱条件分析, 色谱图如图 1。计算得到主药峰面积的相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD) 均  $<2.0\%$ , 保留时间的 RSD 均  $<1.0\%$ , 理论塔板数均  $>2\ 000$ , 表明含量测定方法系统适用性良好。

2.3.2 线性 按照 2.2.1 节方法配制对照品储备液, 精密移取适量并用流动相稀释成主药浓度分别为 80.00、120.00、160.00、200.00、240.00、300.00  $\mu\text{g/mL}$  的系列标准溶液。依法进样测定, 按外标法以峰面积计算。以峰面积 ( $y$ ) 为纵坐标, 浓度 ( $x$ ) 为横坐标绘制标准曲线, 得回归方程为  $y=0.034\ 3x+0.162\ 7$  ( $r=0.999\ 9$ )。结果表明盐酸利多卡因在 80.00~300.00  $\mu\text{g/mL}$  浓度范围内呈现良好的线性关系。

2.3.3 定量限 分别按照 2.2.2 节方法配制对照溶液、盐酸利多卡因溶液, 以流动相逐级稀释配成不同浓度的样品, 依法进样分析。测得盐酸利多卡因的检测限为 15 ng/mL (信噪比约为 3), 定量限为 50 ng/mL (信噪比约为 10)。

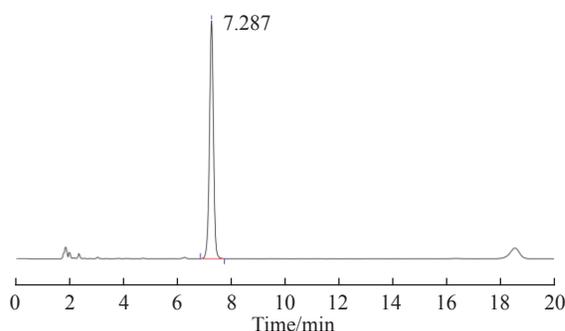


图 1 系统适用性色谱图

Fig 1 System applicability chromatogram

2.3.4 精密度 取批号 20200627 的样品, 按照 2.2.1 节方法配制 6 份相同浓度的供试品溶液, 依法进样测定。计算得到供试品溶液中主药平均含量为 99.01%, RSD 为 0.59%。2020 版《中华人民共和国药典》规定, 待测样品成分含量 RSD 应  $<6\%$  ( $n=6$ ), 本方法重复性良好。

依照重复性测定方法, 分别由 2 位分析人员、使用 2 台 Ultimate3000 型高效液相色谱仪分析, 考察 6 份样品溶液与重复性 6 份供试品溶液中主药的平均含量为 101.08%, RSD 为 1.28% ( $n=12$ ), 表明该方法精密度符合要求。

2.3.5 溶液稳定性 取批号 20200627 的样品, 按照 2.2.1 节方法配制对照溶液及供试品溶液, 室温放置, 分别在 0、1、2、4、6、8、24、48、60、72、84、108 h 依法进样测定。24 h 内盐酸利多卡因峰面积的 RSD 为 0.52%, 表明供试品溶液室温放置 24 h 内较为稳定。

2.3.6 准确度 将按 2.2.1 节方法配制的盐酸利多卡因对照品储备液分别稀释成浓度为 160.00、200.00、240.00  $\mu\text{g/mL}$  的供试品溶液, 各 3 份, 每个溶液中均按处方量加入 0.5% 氯化钠, 混匀, 以 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤, 取续滤液依法进样分析。计算得平均回收率为 101.38%, RSD 为 0.39% ( $n=9$ ), 结果表明本法回收率符合 2020 版《中华人民共和国药典》四部指导原则 9101 要求, 空白流动相及辅料对主药检测均无干扰。

2.3.7 耐用性 取批号 20200627 的样品, 按照 2.2.1 节方法配制对照溶液及供试品溶液, 选择同型号 3 款不同品牌色谱柱 [分别为资生堂 C<sub>18</sub> 4.6 mm  $\times$  250 mm (5  $\mu\text{m}$ )、Waters Symmetry C<sub>18</sub> 4.6 mm  $\times$  250 mm (5  $\mu\text{m}$ )、Agilent Eclipse XDB-C<sub>18</sub> 4.6 mm  $\times$  250 mm (5  $\mu\text{m}$ )]、流动相比比例变化  $\pm 5\%$ 、波长变化  $\pm 1\ \text{nm}$  等微小变化, 依法进样测定, 按外标法以峰面积计算。每个条件下各测试 2 次, 各条件项下的主药平均含量为 99.72%, RSD 为 0.41%, 表明该法耐用性良好。

### 2.4 有关物质测定方法学验证

2.4.1 系统适用性 按 2.2.2 节方法配制系统适用性溶液。将溶液连续进样 6 针, 按照色谱条件进行分析, 记录色谱图, 计算得到主药及 2,6-二甲基苯胺峰面积的 RSD 均  $<2.0\%$  (0.09%、0.03%,  $n=6$ ), 保留时间的 RSD 均  $<1.0\%$  (0.16%、0.10%,  $n=6$ ), 理论塔板数均  $>2\ 000$ , 表明有关物质测定方法系统适用性良好。

2.4.2 线性 按照 2.2.2 节方法配制 2,6-二甲苯胺溶液,分别精密移取 2,6-二甲苯胺溶液适量,用流动相稀释制成浓度分别为 0.07、0.48、0.64、0.80、0.96、1.20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的系列标准溶液,依法进样测定,按外标法以峰面积计算。以峰面积 ( $y$ ) 对浓度 ( $x$ ) 进行线性回归,回归方程为  $y=1.1188x+0.0036$  ( $r=0.9998$ ),表明 2,6-二甲苯胺在 0.07~1.20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  浓度范围内呈现良好的线性关系。

2.4.3 检测限与定量限 分别按 2.2.2 节方法配制对照溶液、2,6-二甲苯胺溶液,以流动相逐级稀释配成不同浓度的样品,依法进样分析。测得盐酸利多卡因、2,6-二甲苯胺的检测限分别为 25、20  $\text{ng}/\text{mL}$  (信噪比约为 3),定量限分别为 80、70  $\text{ng}/\text{mL}$  (信噪比约为 10)。

2.4.4 精密度 按 2.2.2 节方法配制对照品溶液,即 0.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  2,6-二甲苯胺溶液 2 份。供试品溶液:精密称取 6 份盐酸利多卡因 200 mg,分别置于 100 mL 容量瓶中,精密量取 2,6-二甲苯胺对照品储备液 1.0 mL 分别加入其中作为杂质,用流动相稀释至刻度,摇匀,依法进样分析。结果待测杂质平均含量为 99.34%,RSD 为 0.94% ( $n=6$ ),符合 2020 版《中华人民共和国药典》中  $<6\%$  的规定,重复性良好。

按照重复性测定方法,分别由 2 位分析人员使用 Ultimate3000 型高效液相色谱仪和 Agilent 1200 型高效液相色谱仪分析,考察 6 份样品与重复性 6 份供试品中杂质平均含量为 100.16%,RSD 为 2.18%,符合 2020 版《中华人民共和国药典》不得  $>11.0\%$  的要求。

2.4.5 专属性 按照 2.2.2 节方法配制供试品溶液、2,6-二甲苯胺溶液、空白辅料溶液、空白流动相,精密移取上述溶液各 20  $\mu\text{L}$  进样,按照 2.1 节色谱条件分析。盐酸利多卡因保留时间约为 12.07 min,空白辅料及流动相对主成分检测无干扰,表明该方法专属性良好。

2.4.6 溶液稳定性 取批号 20200627 的样品、2,6-二甲苯胺溶液,按照 2.2.2 节方法配制,室温放置并分别于 0、1、2、4、6、8、24、48、60、72、84、108 h 时取样,依法进样分析。结果 108 h 内对照品溶液、2,6-二甲苯胺溶液含量 RSD 分别为 0.22%、0.40%,表明稳定性好。

2.4.7 准确度 按照 2.2.2 节方法配制 2,6-二甲苯胺对照品储备液,分别稀释成浓度 0.4、0.8、1.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的供试品溶液各 3 份,每个溶液中均按

处方量加入 0.5% 氯化钠,混匀,以 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤,取续滤液依法进样分析。计算得平均回收率为 97.49%,RSD 为 1.06% ( $n=9$ ),符合 2020 版《中华人民共和国药典》规定要求。

2.4.8 滤膜吸附 取批号 20200627 的样品、2,6-二甲苯胺溶液,按照 2.2.2 节方法配制,分别利用 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜过滤 1、2、3、4 mL,与未过滤离心的样品一起依法进样分析。结果表明对照品溶液、2,6-二甲苯胺溶液 RSD 分别为 0.27%、0.25%,符合 2020 版《中华人民共和国药典》四部指导原则 9101 要求。

2.4.9 耐用性 取批号 20200627 的样品,按照 2.2.1 节方法配制对照溶液及供试品溶液,通过选择同型号 3 款不同品牌色谱柱 [分别为资生堂  $\text{C}_{18}$  4.6 mm $\times$ 250 mm (5  $\mu\text{m}$ )、Waters Symmetry- $\text{C}_{18}$  4.6 mm $\times$ 250 mm (5  $\mu\text{m}$ )、Agilent Eclipse XDB- $\text{C}_{18}$  4.6 mm $\times$ 250 mm (5  $\mu\text{m}$ )]、流动相比比例变化  $\pm 5\%$  (分别为 45 : 55、55 : 45,体积比)、波长变化  $\pm 1$  nm 等微小变化 (分别为 229、231 nm),依法进样测定,按外标法以峰面积计算含量。每个条件下各测试 2 次,各条件项下的 2,6-二甲苯胺平均含量为 99.89% (RSD 为 1.09%),盐酸利多卡因的平均含量为 99.27% (RSD 为 1.60%),表明该法耐用性良好。

## 2.5 样品含量测定及稳定性考察

2.5.1 样品含量及有关物质测定 取 3 批预灌封盐酸利多卡因注射剂中试制剂 (批号:XD2105014、XD2105024、XD2105034) 样品,按照 2.2.1、2.2.2 节方法配制样品,依法进样测定,按外标法以峰面积计算含量。结果 3 批中试制剂 pH 值 (4.8~5.0)、渗透压 (294~297 mOsmol/kg)、其他杂质总和 (0.013%~0.017%)、含量 (99.0%~99.9%) 等指标均符合质量标准要求,即 pH 值 4.0~6.0、渗透压 280~310 mOsmol/kg、其他杂质总和不得超过 1.0%、含量在 95.0%~105.0% 范围内,3 批制剂中均未检出 2,6-二甲苯胺杂质。

2.5.2 样品稳定性考察 分别按照 2.1.2、2.2.2 节方法配制各溶液,选择性状、pH 值、渗透压、含量和有关物质 (单一杂质、总杂质) 含量作为指标对中试制剂 (批号 XD2105024) 的影响因素进行考察。(1) 放置在高温 [ $(60\pm 2)^\circ\text{C}$ ]、光照 [ $(4\ 500\pm 500)$  lx]、高湿 [相对湿度 (92.5 $\pm$ 5)%] 条件下 1 个月,分别于第 5、10、30 天取样检测。(2) 低温冻融循环试验:低温循环

为2~8℃放置2d,再于40℃放置2d,此为1个循环;冻融循环为-20℃~-10℃放置2d,再于40℃放置2d,此为1个循环。分别于3次循环之后取样检测。(3)对中试制剂3个批次(XD2105014、XD2105024、XD2105034)进行加速条件[(40±2)℃/相对湿度(25±5)%]、中间条件[(30±2)℃/相对湿度(35±5)%]、长期[(25±2)℃/相对湿度(40±5)%]3个月的试验。

结果表明盐酸利多卡因预灌封注射剂各项指标均符合2020版《中华人民共和国药典》二部盐酸利多卡因注射液质量要求,表明该注射液较为稳定,符合盐酸利多卡因预灌封注射剂质量要求。目前样品加速、中间条件、长期均检测3个月,后续仍对其产品进行稳定性考察。

### 3 讨论

目前盐酸利多卡因注射液多以安瓿形式包装。在临床使用时首先把药液转移到带针的注射器或其他溶剂中,然后再进行注射,这一环节在实际操作过程中既可能造成药液的污染,也可能导致药液的浪费。预灌封注射器的使用能够有效地避免安瓿破碎造成的潜在隐患以及将药液暴露于空气的风险,在便携的同时也增加了自助给药的可行性。将药品预置在预灌封注射器中剂量准确、标识清晰,可减少潜在医疗事故的发生。

2020版《中华人民共和国药典》二部采用HPLC测定盐酸利多卡因原料药的含量。我们首先对盐酸利多卡因对照品溶液进行HPLC测定,结果显示2mg/mL盐酸利多卡因主峰纯度未达到900,且出峰时间为11~12min。为提高盐酸利多卡因主峰纯度及缩短出峰时间,本实验将盐酸利多卡因进样浓度降低至0.2mg/mL,并提高流动相中有机相的占比,结果显示主峰纯度提高到990,出峰时间缩短至7.0~7.5min,最终确定了乙腈-PBS(60:40,体积比)的液相洗脱方法。

本研究建立了自制盐酸利多卡因预灌封注射剂的含量及有关物质测定方法,并进行方法学验证,结果表明建立的方法符合定量分析的要求,定量准确,重现性好,快速简便,可用于该制剂的含量、有关物质测定和稳定性分析。制剂质量要求中有关物质测定根据《药物研究技术指导原则》<sup>[16]</sup>,采用1%自身对照法计算杂质,结合人用药品技术要求国际协调理事会(The International

Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use, ICH)-Q3B指导原则及2020版《中华人民共和国药典》,确定该制剂的杂质限度为单个最大杂质<0.5%,总杂质<1%。该方法专属性好,已知杂质对测定无干扰,为预灌封盐酸利多卡因注射剂后续的质量研究提供了方法学依据,所测3批中试制剂稳定性良好,符合预灌封盐酸利多卡因注射剂质量要求。

### [参考文献]

- [1] 唐春丽,陈科应. 聚乙烯聚丙烯预灌封注射管安全性研究[J]. 大众科技,2014,16:143-145.
- [2] 刘珊,俞辉,陈超. GC-MS法测定预灌封注射器中UV胶的挥发性成分[J]. 中国药品标准,2020,21:418-423.
- [3] BEL E H, BERNSTEIN D I, BJERMER L, FOLLOWS R, BENTLEY J H, POULIQUEN I, et al. Usability of mepolizumab single-use prefilled syringe for patient self-administration[J]. J Asthma, 2020, 57: 755-764.
- [4] WANG T T, RICHARD C A, DONG X, SHI G H. Impact of surfactants on the functionality of prefilled syringes[J]. J Pharm Sci, 2020, 109: 3413-3422.
- [5] 姚玉成. 预灌封注射器药品生产车间设计若干问题的探讨[J]. 化工与医药工程,2020,41:24-30.
- [6] SANGUINETTI M C, JURKIEWICZ N K. Two components of cardiac delayed rectifier K<sup>+</sup> current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents[J]. J Gen Physiol, 1990, 96: 195-215.
- [7] YANG T, SNYDERS D J, RODEN D M. Inhibition of cardiac potassium currents by the vesnarinone analog OPC-18790: comparison with quinidine and dofetilide[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1997, 280: 1170-1175.
- [8] PAUL A A, WITCHEL H J, HANCOX J C. Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by flecainide and comparison with quinidine, propafenone and lignocaine[J]. Br J Pharmacol, 2002, 136: 717-729.
- [9] 王玉红,邱博,蒋建东,许彦芳,江敏. 利多卡因对hERG钾通道的影响[J]. 药学报,2016,51:1698-1703.
- [10] 王学军. 人脑脊液中利多卡因的高效液相色谱法测定[J]. 青海医学院学报,2008,29:49-51.
- [11] 贾士聪,丁平田,陈多,郑俊民. 利多卡因凝胶经皮吸收的动力学和药效学[J]. 药学报,2003,38:631-633.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 二部. 北京:中国医药科技出版社,2020:1175-1177.
- [13] 邱芳. 盐酸利多卡因局部长效注射剂的研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2018.
- [14] 赵瑾,杨扬,张志伟,刘楠,张晓东. 军队特需药品制剂新技术需求和发展[J]. 国际药学研究杂志,2014,41:161-163,168.
- [15] 张广湘. 重组人促红素注射液与预灌封注射器相容性研究[D]. 广州:华南理工大学,2016.
- [16] 国家食品药品监督管理局. 药物研究技术指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2006:48-56.

[本文编辑] 尹茶